



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LAGARTO**

BRENO GUSTAVO DO NASCIMENTO GOMES

**TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO
ESTADO DE SERGIPE ENTRE 2012 E 2022**

LAGARTO-SE

2024

BRENO GUSTAVO DO NASCIMENTO GOMES

**TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO
ESTADO DE SERGIPE ENTRE 2012 E 2022**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Medicina de Lagarto,
vinculado à Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para obtenção do grau de
bacharel em medicina.

Orientador: MSc. Claudia Patrícia Souza Teles

Coorientador: Dr. Ricardo Barbosa Lima

LAGARTO

2024

FOLHA DE APROVAÇÃO

BRENO GUSTAVO DO NASCIMENTO GOMES

TENDÊNCIA DA MORTALIDADE POR INSUFICIÊNCIA CARDÍACA NO ESTADO DE SERGIPE ENTRE 2012 E 2022

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Departamento de Medicina de Lagarto,
vinculado à Universidade Federal de Sergipe,
como requisito parcial para obtenção do grau de
bacharel em medicina.

Aprovado em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientadora/Presidente: MSc. Claudia Patrícia Souza Teles
Universidade Federal de Sergipe

Thiago da Silva Mendes
Universidade Federal de Sergipe

MSc. Emerson de Santana Santos
Universidade Federal de Sergipe

PARECER

RESUMO

A insuficiência cardíaca (IC) é umas das doenças cardiovasculares mais prevalentes em todo o mundo, sendo a sua prevalência proporcional à idade da população. O comportamento das suas taxas de morbimortalidade varia de acordo com as regiões e unidades federativas avaliadas, com necessidade de atualizações de dados epidemiológicos sobretudo nas áreas subdesenvolvidas do país. Sendo assim, o objetivo do estudo foi analisar a tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca entre 2012 e 2022 no Estado de Sergipe, Brasil, considerando indivíduos de 50 anos ou mais. Trata-se de estudo ecológico com análise de série temporal com dados coletados do Sistema de Informação sobre Mortalidade, do Ministério da Saúde, referentes aos números de óbitos por IC, no período de 2012 a 2022 em Sergipe. As correlações foram examinadas pela matriz de Spearman, considerando o coeficiente rho (ρ). A análise de tendência temporal foi realizada através da regressão de Prais-Winsten. Neste período, foram registrados 1.799 óbitos por insuficiência cardíaca em indivíduos com 50 anos ou mais em Sergipe. A tendência temporal do coeficiente de mortalidade no Estado foi estacionária ($\beta_1 = 0,006$ [-0,008, 0,016]; p-valor = 0,487), semelhante à região Nordeste ($\beta_1 = 0,005$ [-0,003, 0,008]; p-valor = 0,331) e Brasil ($\beta_1 = 0,007$ [-0,002, 0,011]; p-valor = 0,147). A faixa etária de maior prevalência de óbitos foi ≥ 80 anos ($n = 776$, 43,1%) e sua maior concentração ocorreu em ambiente hospitalar ($n = 1400$, 77,82%). Foi possível concluir que houve mudança na tendência da mortalidade por IC em comparação com as principais referências sobre o tema, sinalizando alteração no comportamento dos óbitos por IC e levantando a necessidade de novos estudos que busquem entender e contribuir para a redução dos indicadores encontrados.

Palavras-chave: Insuficiência Cardíaca; Mortalidade; Epidemiologia.

ABSTRACT

Heart failure (HF) is one of the most prevalent cardiovascular diseases worldwide, and its prevalence is proportional to the age of the population. The behavior of its morbidity and mortality rates varies according to the regions and federative units evaluated, with the need for epidemiological data updates, especially in underdeveloped areas of the country. Therefore, the objective of the study was to analyze the trend in mortality from heart failure between 2012 and 2022 in the State of Sergipe, Brazil, considering individuals aged 50 years or older. This is an ecological study with time series analysis of data collected from the Mortality Information System of the Ministry of Health, referring to the number of deaths from HF, from 2012 to 2022 in Sergipe. Correlations were examined using Spearman's matrix, considering the rho coefficient (ρ). Time trend analysis was performed using Prais-Winsten regression. During this period, 1,799 deaths from heart failure were recorded in individuals aged 50 years or older in Sergipe. The temporal trend of the mortality coefficient in the State was stationary ($\beta_1 = 0.006$ [-0.008, 0.016]; p-value = 0.487), similar to the Northeast region ($\beta_1 = 0.005$ [-0.003, 0.008]; p-value = 0.331) and Brazil ($\beta_1 = 0.007$ [-0.002, 0.011]; p-value = 0.147). The age group with the highest prevalence of deaths was ≥ 80 years ($n = 776$, 43.1%) and its highest concentration occurred in a hospital environment ($n = 1400$, 77.82%). It was possible to conclude that there was a change in the trend of mortality due to HF in comparison with the main references on the subject, signaling a change in the behavior of deaths due to HF and raising the need for new studies that seek to understand and contribute to the reduction of the indicators found.

Keywords: Heart Failure; Mortality; Epidemiology.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACC/AHA	American College of Cardiology/American Heart Association
ARMS	Antagonistas dos receptores mineralocorticoides
BRA	Bloqueadores dos receptores de angiotensina II
CID	Classificação Internacional de Doenças
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DCV	Doença Cardiovascular
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
HIC	Hospitalização por IC
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC	Insuficiência Cardíaca
IC95%	Intervalo de confiança de 95%
ICFEi	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção intermediária
ICFEp	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada
ICFEr	Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IECA	Inibidores da enzima conversora de angiotensina
ISGLT2	Inibidores do Cotransportador Sódio-Glicose 2
MS	Ministério da Saúde
NYHA	New York Heart Association
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade
SRAA	Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
SUS	Sistema Único de Saúde
VPA	Variação Percentual anual

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	7
2. OBJETIVO	8
2.1 OBJETIVO GERAL	8
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	8
3. REFERENCIAL TEÓRICO	9
3.1 CONCEITOS E ESTÁGIOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA	9
3.2 PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA IC.....	11
3.2.1 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA)	11
3.2.2 ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES (ARMS)..	12
3.2.3 BETABLOQUEADORES	12
3.2.4 INIBIDORES DO SGLT2	13
3.2.5 OUTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS COM IMPACTO NA MORTALIDADE DA IC.....	13
3.3 CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA IC NO BRASIL . Erro! Indicador não definido.	
4. MATERIAIS E MÉTODOS.....	14
4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO	14
4.2 VARIÁVEIS DO ESTUDO	14
4.3 COLETA DE DADOS	14
4.4 ANÁLISE DE DADOS	15
4.5 ASPECTOS ÉTICOS	15
5. RESULTADOS.....	16
6. DISCUSSÃO	20
7. CONCLUSÃO	24
8. REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

A Insuficiência Cardíaca (IC) é uma doença cardiovascular (DCV) que se manifesta através de uma síndrome clínica complexa, que traduz a incapacidade do coração em bombear sangue de forma que atenda às necessidades metabólicas tissulares, ou o faz sob elevadas pressões de enchimento. Dessa forma, caracteriza-se por sinais e sintomas típicos do baixo débito cardíaco e/ou, ainda, resultantes das elevadas pressões de enchimento. (ROHDE *et al.*, 2018)

A IC está entre as DCV mais prevalentes e estima-se que mais de 23 milhões de pessoas sejam afetadas pela doença em todo o mundo (MOZAFFARIAN *et al.*, 2015). Além disso, sua prevalência tem aumentado rapidamente devido ao envelhecimento da população e, no Brasil, constitui a principal causa de internação hospitalar em indivíduos com idade superior a 60 anos. (CHEN *et al.*, 2011; SANTOS *et al.*, 2021)

Nesse contexto, em 2022, foram contabilizadas mais de 1 milhão de internações por DCV no Brasil, o que representou quase 10% de todas as internações registradas no Sistema Único de Saúde (SUS). Dessas, 16,8% decorreram da IC, totalizando 201.793 mil internações, em que 88% dos indivíduos tinham acima de 50 anos. O Nordeste foi responsável pela segunda maior taxa, correspondendo a 22,7% de todo o território nacional. Já no Estado de Sergipe, registros epidemiológicos mostram mais de 9 mil internações e um gasto total de 20 milhões de reais em serviços hospitalares na última década. (BRASIL, 2023).

Embora tenha existido grande avanço no seu tratamento e manejo ao longo dos últimos anos, sobretudo com a introdução do sacubitril/valsartana e dos ISGLT2 na última década, a IC ainda configura importante problema de saúde pública, mantendo alta incidência em desfechos secundários, como taxas de hospitalização e mortalidade, impacto na redução da qualidade de vida e elevados gastos econômicos nos serviços de saúde. (PEREIRA; CORREIA, 2020).

Apesar de ser um problema de saúde pública e os dados epidemiológicos de mortalidade por IC apresentarem disparidades no país, poucos estudos recentes relatam sua tendência na região Nordeste do Brasil, especificamente no Estado de Sergipe. Dessa forma, o presente trabalho objetiva analisar as taxas de mortalidade por IC no Estado de Sergipe, sua distribuição e correlação com o panorama regional (Nordeste) e nacional, a fim de desenvolver melhor entendimento da doença e contribuir para um planejamento em saúde mais adequado e efetivo.

2 OBJETIVO

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar a tendência da mortalidade por insuficiência cardíaca entre 2012 e 2022 no Estado de Sergipe, Brasil, considerando indivíduos de 50 anos ou mais.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a distribuição dos óbitos por insuficiência cardíaca em Sergipe;
2. Determinar o coeficiente de mortalidade por insuficiência cardíaca em Sergipe;
3. Correlacionar a taxa de mortalidade por insuficiência cardíaca em Sergipe com o parâmetro regional (Nordeste) e nacional (Brasil);
4. Estimar a tendência temporal dos coeficientes de mortalidade por insuficiência cardíaca em Sergipe, na região Nordeste e no Brasil.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 CONCEITOS E ESTÁGIOS DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

O conhecimento sobre IC tem apresentado grande avanço ao longo dos últimos anos. Sua definição compreende anormalidades tanto na função sistólica (alterações de contratilidade), quanto por anormalidade da função diastólica (alterações no relaxamento cardíaco). Contudo, ressalta-se que em alguns pacientes os dois mecanismos disfuncionais podem coexistir. (ROHDE *et al.*, 2018)

Atualmente, a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) é o parâmetro mais avaliado para distinguir a IC em 3 subtipos: 1) Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção preservada (ICFEp), FEVE normal ($\geq 50\%$); 2) Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção intermediária (ICFEi), FEVE em níveis intermediários (40-49%); 3) Insuficiência Cardíaca com fração de ejeção reduzida (ICFEr), FEVE reduzida ($< 40\%$). (MCDONAGH *et al.*, 2021). A importância dessa classificação está em diferir as manifestações clínicas, a resposta terapêutica; bem como ser o principal critério de divisão das populações nos estudos e ensaios clínicos mais relevantes. (ROHDE *et al.*, 2018)

Na literatura, diferentes formas de classificação são descritas. A despeito disso, a New York Heart Association (NYHA) (Figura 1) leva em consideração a gravidade dos sintomas apresentados. Já o American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA) (Figura 2), classifica a doença de acordo com seu tempo de evolução, facilitando uso de terapias particularizadas em pacientes com estágios avançados. (MCDONAGH *et al.*, 2021; ROHDE *et al.*, 2018)

Classe	Definição	Descrição geral
I	Ausência de sintomas	Assintomático
II	Atividades físicas habituais causam sintomas. Limitação leve	Sintomas leves
III	Atividades físicas menos intensas que as habituais causam sintomas. Limitação importante, porém confortável no repouso	Sintomas moderados
IV	Incapacidade para realizar quaisquer atividades sem apresentar desconforto. Sintomas no repouso	Sintomas graves

Figura 1. Classificação funcional, segundo a New York Heart Association. Fonte: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, 2018.

Estágio	Descrição	Abordagens possíveis
A	Risco de desenvolver IC. Sem doença estrutural ou sintomas de IC	Controle de fatores de risco para IC: tabagismo, dislipidemia, hipertensão, etilismo, diabetes e obesidade. Monitorar cardiotoxicidade
B	Doença estrutural cardíaca presente. Sem sintomas de IC	Considerar IECA, betabloqueador e antagonistas mineralocorticoides Tratamento clínico otimizado*
C	Doença estrutural cardíaca presente. Sintomas prévios ou atuais de IC	Medidas adicionais * Considerar TRC, CDI e tratamento cirúrgico Considerar manejo por equipe multidisciplinar
D	IC refratária ao tratamento clínico. Requer intervenção especializada	Todas medidas acima Considerar transplante cardíaco e dispositivos de assistência ventricular

Figura 2 – Classificação evolutiva, segundo a American College of Cardiology/American Heart Association. Fonte: Diretriz Brasileira de Insuficiência Cardíaca, 2018.

A IC costuma ser a manifestação inicial ou final de muitas patologias, podendo ser secundária a doenças cardiovasculares sistêmicas, como hipertensão arterial, aterosclerose, doenças valvares cardíacas, cardiomiopatias, pericardiopatias e endocardiopatias. Nesse contexto, pode-se dizer que a ICFEr está mais associada à IC sistólica, a exemplo da cardiomiopatia dilatada idiopática e da isquêmica (pós infarto agudo do miocárdio). Já a ICFEp geralmente está associada à disfunção diastólica, que, por sua vez, relaciona-se prioritariamente à idade avançada, sexo feminino, cardiomiopatias hipertróficas e restritivas, como amiloidose. (MARON *et al.*, 2006)

3.2 CENÁRIO EPIDEMIOLÓGICO DA IC NO BRASIL

A insuficiência cardíaca configura uma das principais causas de morbimortalidade por doença cardiovascular em todo o mundo e a sua prevalência aumenta conforme o avanço da idade, chegando a 17,4% nos indivíduos com idade maior ou igual a 85 anos. (BLEUMINK *et al.*, 2004)

A mortalidade por IC está intimamente associada a fatores sociais, econômicos, políticos e individuais que se relacionam com os serviços de saúde. Na América Latina, é encontrado um perfil clínico distinto de outras partes do globo, observando-se maiores taxas de re-hospitalização e mortalidade por IC nessa região. No Brasil, as taxas de morbidade e mortalidade relacionadas à IC são maiores que aquelas encontradas em países desenvolvidos, com grande variação entre as cinco regiões brasileiras, sobretudo em regiões subdesenvolvidas. (ALBUQUERQUE *et al.*, 2015; RIBEIRO *et al.*, 2016)

Dentre os fatores que impactam o cenário epidemiológico da IC, o controle inadequado de doenças de base como hipertensão arterial, diabetes, bem como a persistência de doenças

negligenciadas (doenças reumáticas), aparecem como protagonistas. No Brasil, dados do registro BREATHE (Brazilian Registry of Acute Heart Failure), mostraram a má adesão à terapêutica básica da IC como a principal causa de re-hospitalizações, que por sua vez está relacionada a suas elevadas taxas de mortalidade. (ALBUQUERQUE *et al.*, 2015)

Além do impacto na morbimortalidade, a IC traz elevados gastos em saúde para os cofres públicos. Em 2000, o custo com internações por IC no Brasil foi de 204 milhões de reais, atingindo 4% de todos os gastos com internações no país. (ROSSI, 2004)

Kaufman *et al.* (2015) demonstraram que, entre os anos de 2001 e 2012, a duração média da internação dos pacientes com IC passou de 5,8 para 6,6 dias, e o custo médio de autorização para internação aumentou de R\$519,54 para R\$1201,95 nesse período, representando um aumento de 132,8% por internação.

3.3 PERSPECTIVAS DO TRATAMENTO FARMACOLÓGICO NA IC

Nas últimas décadas, diversos estudos trouxeram avanços no tratamento farmacológico da IC que melhoraram o prognóstico dos pacientes acometidos, sobretudo aqueles com ICfEr. Além disso, o melhor conhecimento no uso de dispositivos implantáveis de suporte cardíaco potencializou o manejo dessa condição, otimizando a terapia padrão utilizada. (ROHDE *et al.*, 2018)

Nesse contexto, é de amplo conhecimento da sociedade científica os benefícios de um grupo de medicações que obtiveram redução significativa de desfechos clínicos importantes, como mortalidade e hospitalização, no tratamento da IC. Assim, está bem estabelecida por diretrizes internacionais e nacionais, a terapia padrão modificadora de vida no manejo da IC, sobretudo naquela onde a FEVE encontra-se reduzida. (MARCONDES-BRAGA *et al.*, 2020)

3.3.1 INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DE ANGIOTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DOS RECEPTORES DE ANGIOTENSINA II (BRA)

Ao longo dos anos, vários estudos demonstraram a importância do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) na fisiopatologia e morbimortalidade da IC. A utilização de IECA ou BRA age diretamente sobre esse mecanismo fisiopatológico, reduzindo comprovadamente mortalidade.

Ainda na década de 90, o estudo SOLVD randomizou mais de dois mil pacientes com IC de FEVE $\leq 35\%$ e demonstrou redução de mortalidade significativa no grupo em uso regular de Enalapril. Em 2003, o ensaio CHARM deu luz à utilização dos BRAs, em população semelhante ao estudo anterior, com redução significativa de mortalidade cardiovascular e hospitalização por IC (HIC). (THE CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES, 2003; THE SOLVD INVESTIGATORS, 1991)

Desde então, novos ensaios clínicos têm demonstrado o benefício de outros representantes desses grupos terapêuticos na redução de desfechos duros em portadores de insuficiência cardíaca.

3.3.2 ANTAGONISTAS DOS RECEPTORES MINERALOCORTICOIDES (ARMS)

Os ARMs (espironolactona/eplerenona) também se mostraram eficazes na modulação do SRAA. Inicialmente, o ensaio clínico RALES (1999) foi o primeiro estudo que mostrou redução de mortalidade com o uso da espironolactona em portadores de IC com NYHA III-IV. Posteriormente, o estudo denominado EMPHASIS-HF (2011), expandiu esse benefício para pacientes com classe funcional NYHA II, demonstrando redução de mortalidade e de HIC. (ERTRAM *et al.*, 1999; ZANNAD *et al.*, 2011)

Atualmente a eplerenona não está disponível no mercado brasileiro, mas os seus resultados foram extrapolados para a espironolactona com consenso entre os especialistas formuladores da diretriz brasileira. (ROHDE *et al.*, 2018)

3.3.3 BETABLOQUEADORES

Os estudos COPERNICUS (2001), MERIT-HF (1999) e CIBIS II (1999) também mostraram a importância dos betabloqueadores no manejo terapêutico da IC. Ao inibir os efeitos do sistema nervoso simpático no coração, o caverdilol, o succinato de metoprolol e o bisoprolol, respectivamente, também aparecem como peças fundamentais na redução de mortalidade por IC. Essas drogas mostraram redução de morte e hospitalizações em pacientes sintomáticos ou com disfunção ventricular assintomática. (ILTON *et al.*, 2001; MERIT-HF STUDY GROUP, 1999; CIBIS II STUDY GROUP, 1999)

3.3.4 O QUE HÁ DE NOVO?

3.3.4.1 OUTRAS TERAPIAS FARMACOLÓGICAS COM IMPACTO NA MORTALIDADE DA IC

Em 2014, o ensaio clínico PARADIGM-HF randomizou mais de oito mil pacientes com IC classe funcional NYHA II-IV e mostrou redução de mortalidade e HIC com o uso dos inibidores da neprilisina e dos receptores da angiotensina II, cuja molécula disponível é o sacubitril/valsartana. Assim, ao atuar também no SRAA, essa nova classe terapêutica atualmente é utilizada como alternativa ao uso dos IECAs/BRAs na terapia modificadora de vida da IC. (MCMURRAY *et al.*, 2014)

A associação hidralazina/nitrato também mostrou redução de mortalidade e desfechos duros na IC, sobretudo na população autodeclarada negra. Nesse viés, o estudo A-HEFT (2004) demonstrou redução efetiva de desfechos duros, como mortalidade por qualquer causa e primeira HIC, quando randomizou esse perfil de pacientes com a combinação vasodilatadora descrita. (TAYLOR *et al.*, 2004)

O uso da ivabradina também se mostrou efetivo em um grupo seletivo de pacientes com IC. Em 2010, o ensaio clínico SHIFT associou o uso dessa opção terapêutica à redução de mortalidade cardiovascular ou HIC em pacientes com ritmo sinusal, frequência cardíaca >70 e FEVE ≤ 35%. (YORK *et al.*, 2010)

3.3.4.2 INIBIDORES DO SGLT2

Mais recentemente, os ISGLT2 mostraram benefícios na redução de eventos cardiovasculares adversos em portadores de IC, aparecendo em algumas recomendações como a quarta droga componente da terapia padrão modificadora de vida na IC. (MCDONAGH *et al.*, 2021)

Nesse aspecto, os ensaios clínicos DAPA-HF (2019) e EMPEROR-Reduced (2020) avaliaram a Dapagliflozina e a Empagliflozina, respectivamente, com redução significativa de desfecho primário de morte cardiovascular e agravamento da IC no primeiro; já o segundo estudo observou desfecho primário de morte cardiovascular ou HIC. (MCMURRAY *et al.*, 2019; PACKER *et al.*, 2020)

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 CARACTERIZAÇÃO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo ecológico com análise de série temporal da mortalidade por IC no Estado de Sergipe. Os dados analisados correspondem aos óbitos por IC ocorridos entre 2012 e 2022, registrados no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), disponibilizados na plataforma do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS) em acesso aberto, vinculados ao Ministério da Saúde (MS). Para analisar o coeficiente de mortalidade da amostra foram utilizadas estimativas populacionais do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) do mesmo período.

4.2 VARIÁVEIS DO ESTUDO

A variável primária do estudo foi o número de óbitos gerais por IC em indivíduos com idade igual ou superior a 50 anos para cada ano do período estudado (2012 a 2022). As variáveis secundárias de interesse do estudo foram: sexo (feminino e masculino), faixa etária (50-59 anos; 60-69 anos; 70-79 anos e 80+), local de residência (Sergipe; municípios) e local de ocorrência do óbito (domicílio, hospital, outro estabelecimento de saúde, via pública, outros).

4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados na plataforma do DATASUS pelo pesquisador-principal em junho de 2024 utilizando a ferramenta TabNet, considerando os dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM). Operacionalmente, os dados foram acessados pela página virtual do DATASUS na internet (<https://datasus.saude.gov.br/>), selecionando as opções: “acesso à informação”, “informações de saúde – TabNet”, “estatísticas vitais”, “mortalidade desde 1996 pela CID-10” e “mortalidade geral”. A abrangência geográfica foi delimitada como “Brasil por Região e unidade de Federação” para a coleta da variável principal e como “Sergipe” para a coleta das variáveis secundárias do estudo.

Foram incluídos no estudo todos os óbitos registrados pela causa básica IC, codificada na Classificação Internacional de Doenças (CID) como I50, no período de 2012 a 2022, nos

indivíduos de 50 anos ou mais residentes no Brasil, Nordeste e Sergipe. Os dados populacionais foram obtidos a partir das estimativas populacionais do IBGE para cada ano correspondente e pelo censo populacional de 2022 também disponibilizado pelo IBGE.

4.4 ANÁLISE DE DADOS

Os dados coletados foram transportados para planilhas e tratados previamente às análises estatísticas. Os coeficientes de mortalidade foram ajustados de acordo com a idade (50 anos ou mais), considerando o número de óbitos por insuficiência cardíaca a cada 100.000 habitantes. Os valores foram apresentados descritivamente pelas frequências absolutas e relativas (porcentagem), pelas medianas (anuais) e pela amplitude interquartil (AIQ), além dos valores mínimos e máximos. (Pagano; Gauvreau; Heather, 2022)

As correlações foram examinadas pela matriz de Spearman, considerando o coeficiente ρ (ρ). A tendência temporal ao longo do período avaliado foi examinada pela análise de regressão de Prais-Winsten, de acordo com Latorre e Cardoso (2001) e Antunes e Cardoso (2015). A tendência temporal foi considerada crescente ou decrescente quando o coeficiente angular (β_1) foi positivo ou negativo, respectivamente, com p-valor significativo ($<0,05$). Foi considerada estacionária quando p-valor não foi significativo ($>0,05$). Por fim, as comparações foram examinadas em um modelo linear generalizado, ajustado para uma distribuição quasi-Poisson, considerando a análise de regressão binomial negativa e a estimativa por máxima verossimilhança. (Pagano; Gauvreau; Heather, 2022)

4.5 ASPECTOS ÉTICOS

Considerando o parágrafo único do artigo 1º da Resolução CNS n.º 510, de 7 de abril de 2016, não há necessidade de submeter o presente estudo à apreciação e aprovação ética, visto que os dados apresentados estão disponíveis em acesso aberto pelo Ministério da Saúde do Brasil, através do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), configurando domínio público da informação. Paralelamente, ressalta-se que não apresenta referência a qualquer indivíduo, sendo a abordagem realizada em nível populacional.

5 RESULTADOS

No Brasil, entre 2012 e 2022, 293.862 óbitos por insuficiência cardíaca foram registrados entre indivíduos com 50 anos ou mais, sendo 69.920 (23,8%) na região Nordeste e 1.799 (0,61%) em Sergipe. A Tabela 1 apresenta o coeficiente de mortalidade por insuficiência cardíaca ajustado pela idade (50 anos ou mais) a cada 100.000 habitantes entre 2012 e 2022, enquanto a Tabela 2 apresenta a tendência temporal dessa variável e a Figura 1 apresenta a variação temporal. Ao verificar a tendência temporal sem o intervalo da pandemia da COVID-19, não houve mudança em todas as unidades de observação (Sergipe, região Nordeste e Brasil, p -valor = 0,127, 0,058 e 0,122, respectivamente). Temporalmente, houve uma correlação significativa, positiva e muito forte entre os coeficientes de mortalidade insuficiência cardíaca ajustado pela idade (50 anos ou mais) entre o parâmetro regional (Nordeste) e nacional (Brasil) (p -valor = 0,004 e ρ = 0,808). Entretanto, Sergipe não apresentou correlações significativas com ambos (p -valor = 0,134 e 0,299, respectivamente).

Tabela 1. Coeficiente de mortalidade por insuficiência cardíaca ajustado pela idade (50 anos ou mais) a cada 100.000 habitantes entre 2012 e 2022.

Variáveis	Sergipe	Nordeste	Brasil
Coeficiente geral	86,9	132	154
Mediana (anual)	7,15	11,2	12,7
AIQ	1,22	0,50	0,80
Mínimo (ano)	6,19 (2018)	10,8 (2017)	12,1 (2018)
Máximo (ano)	9,64 (2022)	13,3 (2022)	15,5 (2022)

AIQ: amplitude interquartil.

Tabela 2. Tendência temporal do coeficiente de mortalidade por insuficiência cardíaca ajustado pela idade (50 anos ou mais) a cada 100.000 habitantes entre 2012 e 2022.

Variáveis	Sergipe	Nordeste	Brasil
β_1	0,006 [-0,008, 0,016]	0,005 [-0,003, 0,008]	0,007 [-0,002, 0,011]
R^2	0,061	0,124	0,217
p -valor	0,487	0,331	0,147
Tendência	Estacionária	Estacionária	Estacionária

β_1 : coeficiente angular. R^2 : coeficiente de determinação. []: intervalo de confiança.

COEFICIENTE DE MORTALIDADE (ÓBITOS/100.000 HABITANTES)

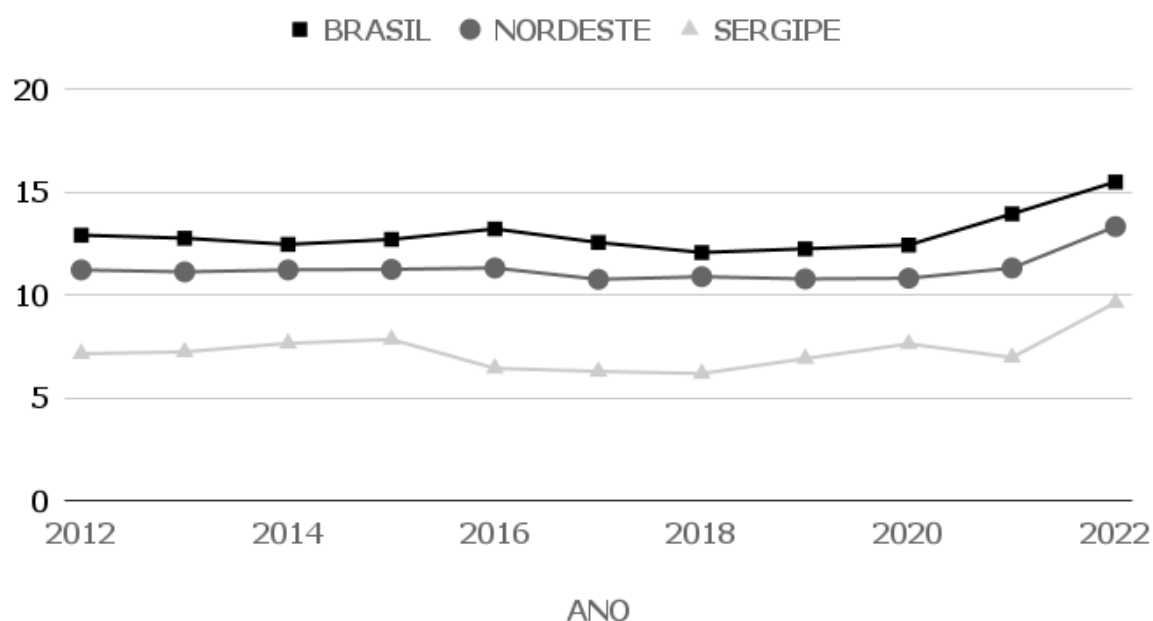


Figura 3. Tendência temporal do coeficiente de mortalidade por insuficiência cardíaca ajustado pela idade (50 anos ou mais) a cada 100.000 habitantes entre 2012 e 2022.

A Tabela 3 apresenta a comparação do coeficiente de mortalidade por insuficiência cardíaca ajustado pela idade (50 anos ou mais) a cada 100.000 habitantes entre 2012 e 2022, considerando as unidades de observação do estudo. Em relação à Sergipe, o coeficiente de

mortalidade foi 60,8% maior na região Nordeste (IC95% = 20,6 - 115,8%) e 86,5% maior no Brasil (IC95% = 41,1 - 148,5%).

Tabela 3. Comparação do coeficiente de mortalidade por insuficiência cardíaca ajustado pela idade (50 anos ou mais) a cada 100.000 habitantes entre 2012 e 2022.

Comparação	Razão	Limites		p-valor
		Inferior	Superior	
Intercepto	9,70	8,65	10,8	<0,001*
Sergipe		ref		
Nordeste	1,608	1,206	2,158	0,001*
Brasil	1,865	1,411	2,485	<0,001*

ref: referência (razão = 1). *: p-valor <0,05 (diferença estatisticamente significativa).

A Tabela 4 mostra a distribuição dos óbitos por insuficiência cardíaca no Estado de Sergipe, Brasil, segundo as variáveis secundárias e período de interesse do estudo. Ao longo do período, ambos os sexos foram acometidos de forma similar, enquanto a frequências dos óbitos foi maior nas idades mais avançadas, com cerca de 70% concentrando-se em indivíduos com idades igual ou superior a 70 anos. Já em relação ao local de ocorrência dos óbitos, os hospitais e os domicílios concentraram a grande maioria dos eventos, correspondendo a 77,8% e 19,9%, respectivamente.

Tabela 4. Distribuição dos óbitos por Insuficiência Cardíaca em Sergipe entre 2012 e 2022 segundo as variáveis secundárias do estudo.

Variáveis	<i>n</i>	%
Sexo		
Feminino	898	49,9
Masculino	901	50,1
Faixa etária		
50-59 anos	204	11,3
60-69 anos	343	19,1
70-79 anos	476	26,5
≥80 anos	776	43,1
Local de ocorrência do óbito		
Hospital	1400	77,82
Domicílio	359	19,96
Outro estabelecimento de saúde	22	1,22
Via Pública	7	0,39
Outros	11	0,61
Local de Residência		
Aracaju (Capital)	428	23,8
Demais Municípios (73)	1371	76,2

n: frequência absoluta. %: frequência relativa.

6 DISCUSSÃO

Esse estudo analisou a tendência da mortalidade por IC em Sergipe, comparando com o panorama regional (Nordeste) e nacional (Brasil), de 2012 a 2022. As análises mostraram que a tendência da mortalidade por IC em indivíduos com 50 anos ou mais foi estacionária no Estado de Sergipe e que essa tendência também ocorreu a nível regional e nacional. Esses resultados podem sinalizar que ainda há margem para se investir no amplo uso da terapêutica básica modificadora de vida da IC, no incentivo à adesão continuada ao tratamento, no controle das comorbidades associadas à doença e no combate aos fatores de risco que levam os indivíduos a esse desfecho.

A pesquisa conduzida por Arruda *et al.* (2022) demonstrou comportamento diferente entre os anos de 1998 e 2019, apresentando uma tendência de mortalidade por IC decrescente no Brasil, com resultado diferente para a região Nordeste, que apresentou tendência crescente no período (VPA = 2,67; IC95% = 3,39-1,96). De forma similar, o estudo ecológico conduzido por Cestari *et al.* (2022), utilizou dados secundários sobre a mortalidade por IC no Brasil entre 1996 e 2017 e a análise da tendência temporal mostrou uma diminuição significativa de 2,3% (IC95% -2,3; -2,7) nas taxas de mortalidade nesse período.

Vale ressaltar que o período analisado em ambos os estudos contemplou a descoberta e aplicação da tríade terapêutica principal na redução de mortalidade por IC, composta por IECA/BRA, betabloqueadores e espirolactona. Tal fato, portanto, pode justificar o resultado díspar observado no presente estudo. Apesar do surgimento de duas novas opções medicamentosas modificadoras de mortalidade no período estudado, o sacubitril/valsartana e os ISGLT2, a utilização prática dessas medicações ainda não é realidade para a maioria da população.

A disponibilização da dapagliflozina pelo SUS já é uma realidade, mas apenas para um grupo seletivo de pacientes portadores de diabetes mellitus tipo 2 com agravantes de DCV estabelecidos pelo Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) do MS. Embora a Comissão Nacional de Incorporação e Tecnologias no SUS (Conitec) já tenha publicado relatórios que recomendam a incorporação deste medicamento no tratamento de portadores de ICFeR, até o momento ele ainda não está disponível para este grupo de pacientes. (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2022; 2024).

Além disso, há carência na literatura de estudos que avaliem o uso prático dessas novas medicações no tratamento dos pacientes portadores de IC no Brasil que utilizam o SUS. Sabe-se que o Estado de Sergipe compreende uma região subdesenvolvida, onde o acesso a medicações fora da relação nacional de medicamentos ofertados pelo SUS gratuitamente ainda é restrito devido ao nível socioeconômico da população, sendo um tema oportuno de entendimento do cenário epidemiológico encontrado.

A análise das correlações entre os coeficientes de mortalidade por IC nos três níveis de observação (Sergipe, Nordeste e Brasil) permite inferir que houve uma variação temporal similar entre as tendências regional e nacional. Entretanto, Sergipe não apresentou correlação positiva significativa com ambas, denotando um padrão local de variação dos coeficientes, que não seguiu o comportamento regional e nacional, embora tenha mantido tendência estacionária.

Ao verificar a tendência temporal sem o intervalo da pandemia da COVID-19, não houve mudança em todas as unidades de observação (Sergipe, região Nordeste e Brasil, p -valor = 0,127, 0,058 e 0,122, respectivamente). Apesar disso, as máximas da série histórica em todas as unidades foram expressas no ano de 2022, o primeiro ano pós pandêmico.

Dados sobre hospitalizações e mortalidade no Brasil entre 2020 e 2021 mostraram redução nas hospitalizações por DCV, com maior redução absoluta das hospitalizações por IC e miocardiopatias (-66.499; IC95% -58.863,4; -74.035,39). Entretanto, houve aumento na gravidade dos pacientes hospitalizados, com aumento proporcional de 19,4% (RRi 1194; IC95%, 1188-1200) em admissões nas unidades de terapia intensiva e 13,6% (RRi 1136; IC95%, 1130-1143) em mortalidade hospitalar. Tais dados sugerem que os pacientes menos graves provavelmente não foram hospitalizados e que, por outro lado, os mais graves buscaram o hospital tardiamente, piorando o desfecho. (BRANT *et al.*, 2023).

Outro estudo com dados entre 2011 e 2022 também demonstrou redução na média mensal de hospitalizações por IC entre 2020 e 2022, com queda de 16,1% em relação a 2019 e 37,75% em relação a 2011. Além disso, foi observado um aumento na letalidade por IC no período, que passou de 10,00% em 2011, para 12,63% em 2019 e 13,47% em 2022. (CRUZ *et al.*, 2022).

Esses resultados sugerem que provavelmente a causa básica de internação e óbito sofreu grande influência da pandemia por COVID-19, reduzindo o número de hospitalizações por IC, mas com manutenção dos coeficientes de mortalidade devido ao aumento da gravidade dos casos, não impactando a análise de tendência no período. Entretanto, o comportamento dos

indicadores pós-pandemia pode sinalizar uma mudança de direção, com necessidade de novos estudos para avaliar tal impacto.

Em relação ao local de ocorrência dos óbitos, o ambiente hospitalar concentrou a grande maioria dos óbitos ($n = 1400$, 77,8%). Sabe-se que os indivíduos com IC, sobretudo em idades mais avançadas, apresentam outras comorbidades associadas à evolução crônica da doença, que geram internações recorrentes (MESQUITA *et al.*, 2017). Além disso, o número de internações está diretamente relacionado ao aumento da mortalidade nesses indivíduos e, normalmente, esse perfil de paciente busca pelo serviço hospitalar quando apresenta quadros de agudizações severas, com dispneia grave e comprometimento orgânico importante. (DOURADO *et al.*, 2019). O estudo conduzido por Souza *et al.* (2018) mostrou forte correlação positiva entre a média de permanência e a taxa de mortalidade em pacientes internados por IC no Brasil no ano de 2017 (Pearson, $r = 0,871$). O registro BREATHE (2015), principal estudo multicêntrico sobre os aspectos clínicos e epidemiológicos da IC no Brasil, analisou registros de 1.263 pacientes distribuídos nas 5 regiões brasileiras e também evidenciou elevadas taxas de mortalidade intra-hospitalar (12,6%).

Entre as faixas etárias, o cenário local comportou-se de maneira similar ao encontrado a nível nacional, concentrando as maiores taxas de mortalidade entre os indivíduos com 80 anos ou mais ($n = 776$, 43,1%). Embora se observe um aumento importante da mortalidade por IC a partir dos 50 anos de idade, ficou clara a prevalência dos óbitos por esta condição em indivíduos a partir dos 70 anos, concentrando quase 70% do total de mortes.

Resultados similares foram demonstrados por Arruda *et al.* (2022), que constatou aumento da taxa de mortalidade por IC com o avançar da idade, predominando em indivíduos com 80 anos ou mais (45,31%), e por Fernandes *et al.* (2020), em análise de dados da Paraíba (Nordeste), que evidenciou maior proporção de mortes por IC na faixa etária ≥ 80 anos, tanto para o sexo masculino quanto feminino (50 e 59%, respectivamente). Souza *et al.* (2018) também mostrou que os idosos representaram a faixa etária mais acometida por internações e mortalidade na IC. Tais resultados reafirmam o caráter crônico e progressivo da IC com maiores taxas de mortalidade nos indivíduos com idades mais avançadas.

Esses dados também dialogam com o cenário demográfico encontrado no Brasil, em que o envelhecimento populacional se torna cada vez mais evidente, bem como sinaliza para um acesso cada vez maior aos cuidados de saúde, aos serviços especializados e ao manejo

adequado das DCNTs, que acabam aumentando a sobrevida dos indivíduos e deslocando os coeficientes de mortalidade para as idades mais avançadas. (ZIAEIAN & FONAROW, 2016)

7 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo permitem concluir que o coeficiente de mortalidade por IC em indivíduos com 50 anos ou mais apresentou tendência estacionária em todos os níveis de observação no período analisado. Além disso, não houve influência da pandemia de COVID-19 na tendência temporal dos coeficientes, embora as maiores taxas observadas tenham sido registradas no ano subsequente ao seu término.

Ademais, o Estado de Sergipe apresentou coeficiente geral de mortalidade por IC de 86,9 óbitos por 100.000 habitantes e seguiu um padrão de variação próprio ao longo do período, não apresentando correlação significativa quando comparado ao parâmetro regional e nacional.

Foi observada, ainda, maior prevalência dos óbitos por insuficiência cardíaca em Sergipe nos indivíduos com idade maior ou igual a 80 anos; e o local com maior concentração desses óbitos foi o ambiente hospitalar.

Desse modo, com base nos resultados obtidos, foi possível observar uma mudança no comportamento da mortalidade por IC ao longo dos últimos anos e fica evidente a necessidade de se desenvolver novos estudos que busquem entender e contribuir para a redução dos indicadores de mortalidade encontrados.

8 REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, D. C. et al. I Brazilian registry of heart failure - Clinical aspects, care quality and hospitalization outcomes. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 104, n. 6, p. 433–442, 6 jul. 2015.

ANTUNES, J. L. F.; CARDOSO, M. R. A. Using time series analysis in epidemiological studies. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 3, p. 565-576, 2015.

ARRUDA, V. L. et al. Tendência da mortalidade por Insuficiência Cardíaca no Brasil: 1998 a 2019. **Rev Bras epidemiol**, v. 25: E220021, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/1980-549720220021.2>

BLEUMINK, G. S. et al. Quantifying the heart failure epidemic: Prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure - The Rotterdam Study. **European Heart Journal**, v. 25, n. 18, p. 1614–1619, set. 2004.

BRANT, L.C.C, et al. Cardiovascular Mortality in Brazil During the COVID-19 Pandemic: A Comparison between Underlying and Multiple Causes of Death. **Public Health**, v. 224, p.131-9, 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. DATASUS. Tecnologia da Informação a Serviço do SUS. **Sistema de Informações Hospitalares do SUS por local de internação – Brasil no período de 2022**. [Internet]. 2024 [acessado em 16 jan. 2024]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defthtm.exe?sih/cnv/sxuf.def>

CESTARI, V.R.F., et al. Spatial Distribution of Mortality for Heart Failure in Brazil, 1996 - 2017. **Arq Bras Cardiol**, v.118(1), p.41- 51, 2022.

CHEN, J. et al. National and regional trends in heart failure hospitalization and mortality rates for medicare beneficiaries, 1998-2008. **JAMA**, v. 306, n. 15, p. 1669–1678, 19 out. 2011.

CRUZ, J.A.W., et al. Brazilian Public Health System: History and Profile of Heart Failure Care and the Impacts of COVID-19. **J Bras Econ Saude**, v.14(2), p.140-8, 2022.

DOURADO M.B., OLIVEIRA F.S., GAMA G.G.G. Perfis clínico e epidemiológico de idosos com insuficiência cardíaca. **Rev Enferm UFPE online**, v. 13(2): p. 408-15, 2019.

EICHHORN, E.J., BRISTOW, M.R. The Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) trial. **Curr Control Trials Cardiovasc Med**, v. 2(1), p. 20-23, 2001. doi:10.1186/cvm-2-1-020.

ERTRAM, B. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. **The New England Journal of Medicine**, v. 341(10), p. 709–717, 2 set. 1999.

GAUI, E. N.; DE OLIVEIRA, G. M. M.; KLEIN, C. H. Mortality by heart failure and ischemic heart disease in Brazil from 1996 to 2011. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 102, n. 6, p. 557–565, 2014.

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Governo Federal. **CENSO 2022**. Brasil, 2023. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/se/panorama>. Acesso em: 16 jan. 2024.

ILTON, M. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure a bstract. **The New England Journal of Medicine**, v. 344(22), p. 1651–1658, 31 maio 2001.

KAUFMAN, R.; AZEVEDO, V. M. P.; XAVIER, R. M. A.; GELLER, M.; CHAVES, R. B. M.; CASTIER, M. B. Evaluation of Heart Failure-Related Hospital Admissions and Mortality Rates: A 12-year Analysis. **Int J Cardiovasc Sci** 2015;28(4):276-81. doi:10.5935/2359-4802.20150040.

LATORRE, M. R. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Time series analysis in epidemiology: an introduction to methodological aspects. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 4, n. 3, p. 145-152, 2001.

MARCONDES-BRAGA, F. G. et al. Emerging topics in heart failure: New era of pharmacological treatment. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 115, n. 5, p. 956–960, 2020.

MARON, B. J. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. **Circulation**, v. 113, n. 14, p. 1807–1816, abr. 2006.

MCDONAGH, T. A. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. **European Heart Journal**, v. 42, n. 36, p. 3599–3726, 21 set. 2021.

MCMURRAY, J. J. V. et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 371, n. 11, p. 993–1004, 11 set. 2014.

MCMURRAY, J. J. V. et al. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 21, p. 1995–2008, 21 nov. 2019.

MERIT-HF STUDY GROUP. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). **The LANCET**, v. 353, p. 2001–2007, 12 jun. 1999.

MESQUITA E.T., JORGE A.J.L., RABELO L.M., SOUZA JR, C.V. Understanding hospitalization in patients with heart failure. **Int J Cardiovasc Sci**, v. 30(1): p.81–90, 2017. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/ijcs/v30n1/2359-4802-ijcs-30-01-0081.pdf>. Acesso em 10 de outubro de 2024

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas: diabetes melito tipo 2**. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2024. Disponível

em: https://www.gov.br/conitec/ptbr/midias/relatorios/2024/RRPCDTDM2_Final.pdf. Acesso em 05 de outubro de 2024.

MINISTÉRIO DA SAÚDE (Brasil). Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC). **Relatório de recomendação: Dapagliflozina para o tratamento adicional de pacientes adultos com insuficiência cardíaca com fração de ejeção reduzida ($FEVE \leq 40\%$), NYHA II-IV e sintomáticos apesar do uso de terapia padrão com inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina (IECA) ou Antagonista do Receptor da angiotensina II (ARA II), com betabloqueadores, diuréticos e antagonista do receptor de mineralocorticoides.** 734. ed. Brasília, DF.: Coordenação de Monitoramento e Avaliação de Tecnologias em Saúde, 2022. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2022/20220711_relatorio_734_dapagliflozina_ic.pdf. Acesso em: 16 out. 2024.

MOZAFFARIAN, D. et al. **Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update A Report From the American Heart Association** *Circulation*. [s.l: s.n.]. Disponível em: <<http://my.americanheart.org/statements>>.

PACKER, M. et al. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. **New England Journal of Medicine**, v. 383, n. 15, p. 1413–1424, 8 out. 2020.

PAGANO, M.; GAUVREAU, K.; HEATHER M. **Princípios de Bioestatística**. 3. ed. Boca Raton: CRC Press; 2022. 620p.

PEREIRA, F. Á. DA C.; CORREIA, D. M. DA S. A insuficiência cardíaca em uma cidade brasileira mineira: panorama epidemiológico de 10 anos. v. 11, n. 2, p. 139–145, 2020.

RIBEIRO, A. L. P. et al. Cardiovascular Health in Brazil Trends and Perspectives. **Circulation**, v. 133, n. 4, p. 422–433, 26 jan. 2016.

ROHDE, L. E. P. et al. Diretriz brasileira de insuficiência cardíaca crônica e aguda. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, n. 3, p. 436–539, 1 set. 2018.

ROSSI, N. J. M. A dimensão do problema da insuficiência cardíaca do Brasil e do mundo. **Rev Soc Cardiol Estado de São Paulo**. 2004 jan-fev; 14(1):1-10.

SANTOS, R. DE O. S. et al. Insuficiência cardíaca no Brasil enfoque nas internações hospitalares. **Revista de Saúde**, v. 12(2), p. 37–40, 2021.

TAYLOR, A. L. et al. **Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart FailureS.Z.)-both in**. [s.l: s.n.]. Disponível em: <www.nejm.org>.

The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. **Lancet**, v. 353(9146), p. 9-13, 2 jan. 1999.

THE CHARM INVESTIGATORS AND COMMITTEES. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. **The LANCET**, v. 362, p. 767–771, 6 set. 2003.

THE SOLVD INVESTIGATORS. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. **New England Journal of Medicine**, v. 325, p. 293–302, 1991.

YORK, N. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. **Lancet**, v. 376, p. 875–885, 2010.

ZANNAD, F. et al. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms. **New England Journal of Medicine**, v. 364, n. 1, p. 11–21, 6 jan. 2011.